PERDOLAN Compositum

PERDOLAN
Compositum

(JANSSEN-CILAG)

III A 2 f, III A 2 g

Nom du médicament:
PERDOLAN COMPOSITUM adultes, comprimés et suppositoires
PERDOLAN COMPOSITUM enfants, suppositoires

Composition qualitative et quantitative:
Comprimés adultes.
Un comprimé Perdolan Compositum contient 200 mg d'acide acétylsalicylique, 200 mg de paracétamol et 46 mg de caféine.
Pour les excipients, voir la rubrique "Liste des excipients".
Suppositoires.
Enfants: Un suppositoire Perdolan Compositum enfants contient 150 mg d'acide acétylsalicylique, 100 mg de paracétamol et 5 mg de phosphate de codéine.
Pour les excipients, voir la rubrique "Liste des excipients".
Adultes: Un suppositoire Perdolan Compositum adultes contient 400 mg d'acide acétylsalicylique, 400 mg de paracétamol et 92 mg de caféine.
Pour les excipients, voir la rubrique "Liste des excipients".

Forme pharmaceutique:
Comprimés.
Suppositoires.

Données cliniques:

Indications thérapeutiques:
Traitement symptomatique de la fièvre et de la douleur.

Posologie et mode d'emploi:
Suppositoires enfants.
De 10 à 14 kg (1 - 2 ans): 1 à 3 suppositoires par 24 heures. Dose maximale par administration: 1 suppositoire; par jour: 4 suppositoires.
De 15 à 20 kg (3 - 5 ans): 3 à 5 suppositoires par 24 heures. Dose maximale par administration: 2 suppositoires; par jour: 4 (15 - 17 kg) jusqu'à 6 suppositoires (18 - 20 kg).
De 21 à 39 kg (6 - 12 ans): 4 à 6 suppositoires par 24 heures. Dose maximale par administration: 2 suppositoires; par jour: 4 x 2 suppositoires.
Suppositoires adultes.
1 à 3 suppositoires par 24 heures.
Dose maximale par jour: 8 suppositoires.
Comprimés adultes.
1 à 2 comprimés, 1 à 3 fois par 24 heures.
Dose maximale par administration: 3 comprimés; par jour: 4 x 3 comprimés.
Les comprimés sont avalés entiers avec une quantité suffisante de liquide, ou sont dissous dans un peu d'eau.
Perdolan Compositum sera pris de préférence après un repas.
N.B.: On veillera toujours à limiter autant que possible la durée du traitement. La période pendant laquelle les symptômes sont présents ne peut pas être dépassée.
En cas d'insuffisance rénale, il est nécessaire de réduire la dose.

Contre-indications:
Hypersensibilité à l'un des composants de Perdolan Compositum; une sensibilité croisée à la phénacétine, aux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et à la tartrazine est possible.
Formes sévères d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique.
Patients qui présentent un ulcère gastrique ou duodénal (caféine et acideacétylsalicylique).
Anomalies de la coagulation accompagnées de symptômes hémorragiques, ainsi que tout état clinique comportant un risque d'hémorragie, tel que l'hémophilie.

Mises en garde et précautions particulières d'emploi:
On ne perdra pas de vue que, même dans les troubles hépatiques modérés, le processus de métabolisation et de neutralisation dans le foie pourrait être

insuffisant.
L'apparition de salicylisme (voir rubrique "Surdosage") ou de troubles gastro-intestinaux peut obliger à réduire la dose ou à arrêter (éventuellement temporairement) le traitement.
La prudence est également requise chez les patients ayant des antécédents d'hémorragies tissulaires ou organiques, en particulier du tractus gastro-intestinal, et d'ulcérations dans la paroi de l'estomac et de l'intestin. De même, la prudence s'impose chez les patients qui présentent des troubles digestifs existants, une pathologie asthmatique ou une insuffisance rénale légère à modérée.
Ce médicament contient de l'acide acétylsalicylique. Il ne sera pas utilisé sans avis médical chez un enfant fiévreux. Chez un enfant de moins de 12 ans présentant une fièvre d'origine probablement virale, l'utilisation d'acide acétylsalicylique n'est indiquée que si d'autres médicaments ne s'avèrent pas ou insuffisamment efficaces. S'il se produit une perte de conscience ou des vomissements persistants pendant un traitement par l'acide acétylsalicylique, il convient d'être attentif au syndrome de Reye, une affection rare mais parfois fatale, pour laquelle un traitement immédiat est exigé. Des analyses ont indiqué que le syndrome de Reye peut souvent être mis en rapport avec une varicelle ou une infection par le virus de l'influenza B. A ce jour, un lien causal direct avec la prise de médicaments à base d'acide acétylsalicylique n'a pas été démontré avec certitude. Afin d'éviter un ralentissement éventuel de la parturition, un risque d'hémorragie ainsi qu'une fermeture intra-utérine du canal artériel, l'usage d'acide acétylsalicylique sera évité vers la fin de la grossesse.
La prudence s'impose également chez les patients qui présentent une déficience en vitamine K ou qui sont traités par anticoagulants.
On veillera toujours - comme c'est le cas avec tous les analgésiques - à limiter autant que possible la durée du traitement. La période pendant laquelle les symptômes sont présents ne peut pas être dépassée.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction:
Acide acétylsalicylique.
L'acide acétylsalicylique, administré avec des dérivés coumariniques ou des héparines, augmentera la tendance à l'hémorragie. Il peut être nécessaire d'adapter la dose d'une des deux substances.
L'administration simultanée de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de corticoïdes doit être évitée en raison du risque accru d'effets secondaires,

en particulier pour la muqueuse digestive.
L'administration simultanée d'une médication uricosurique doit être évitée, car des doses même faibles d'acide acétylsalicylique annulent l'action de cette médication. En outre, on peu aussi observer un renforcement de l'action de médicaments hypoglycémiants oraux.
L'acide acétylsalicylique renforce les effets indésirables du méthotrexate; en cas d'association, une diminution de la posologie du méthotrexate peut être nécessaire.
Paracétamol.
Des substances inductrices d'enzymes peuvent augmenter la toxicité hépatique du paracétamol. Lors de l'utilisation concomitante du paracétamol et du chloramphénicol, des résultats divergents ont été enregistrés (augmentation, diminution et aucune influence sur la demi-vie du chloramphénicol).
En raison de la faible liaison aux protéines, le paracétamol peut être utilisé en association avec des anticoagulants. Cependant, la prise de paracétamol peut entraîner un risque accru de saignements pendant quelques jours. Dans ce cas un contrôle régulier de l'*International Normalised Ratio* (INR) est recommandé.
Interactions avec des tests diagnostiques.
Le paracétamol peut perturber les mesures de glycémie par la méthode dite de glucose-oxydase.
Le paracétamol peut aussi provoquer une augmentation apparente du taux d'acide urique dans le sang, en cas d'utilisation de la méthode de réduction du réactif phosphotungstique.
Alcool.
Augmente la toxicité gastrique de l'acide acétylsalicylique et la toxicité hépatique du paracétamol.

Grossesse et allaitement:
Rien n'indique que des doses normales de Perdolan Compositum ou d'un de ses composants administré séparément pendant la grossesse puissent être nocives pour le foetus ou le nourrisson. La prudence s'impose cependant pendant les trois premiers mois de la grossesse.
L'administration de produits contenant de l'acide acétylsalicylique doit être évitée vers la fin de la grossesse. En raison de l'effet bloqueur des prostaglandines, il peut y avoir un ralentissement de l'accouchement, un risque accru de fermeture intra-utérine du canal artériel ou une tendance accrue aux hémorragies au cours de la période post-natale.

Influence sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines:
Dans les limites des connaissances actuelles, Perdolan Compositum n'a pas d'influence sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines.

Effets indésirables:
Acide acétylsalicylique.
En raison de son effet bloqueur des prostaglandines, l'acide acétylsalicylique entraîne une inhibition de la synthèse des prostaglandines qui protègent la muqueuse gastrique. Il s'ensuit une érosion de la paroi gastrique qui peut elle-même favoriser hémorragies et ulcères.
Si la perte de sang devient importante (melæna ou perte de sang occulte prolongée), elle peut entraîner une anémie ferriprive. L'influence sur l'agrégation plaquettaire est déjà présente à une dose faible (40 mg/adulte) et se maintient pendant 4 à 6 jours après l'arrêt du traitement.
Intolérance à l'acide acétylsalicylique: L'intolérance de certaines personnes à l'acide acétylsalicylique s'étend souvent à tous les médicaments apparentés à l'aspirine. Symptômes: rhinite vasomotrice, sécrétions aqueuses excessives, oedème angioneurotique, bronchoconstriction, hypotension, éventuellement état de choc et collapsus vasomoteur.
Hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique: Il s'agit manifestement d'un phénomène qui diffère de l'intolérance. L'hypersensibilité est le plus souvent du type anaphylactique (rougeurs, prurit, bronchoconstriction, choc). D'autres types allergiques peuvent également survenir.
On estime à 0,3 % l'incidence d'hypersensibilité à l'acide acétylsalicylique au sein d'une population normale. Dans une population qui présente de l'asthme, de l'urticaire ou une anamnèse atopique, l'hypersensibilité se manifeste bien entendu davantage, à savoir jusqu'à 20 %.
Hyperuricémie: Étant donné que l'acide acétylsalicylique à faibles doses fait augmenter l'acide urique dans le plasma, des patients atteints de goutte peuvent être sujets à des crises de douleur.
Le syndrome de Reye: Il n'y a pas de relation nette entre l'apparition du syndrome de Reye et l'ingestion d'acide acétylsalicylique. L'incidence est inférieure à 1/100.000 chez les enfants de moins de 17 ans (chiffres États-Unis). Les premiers symptômes du syndrome de Reye sont: vomissements intenses, indifférence et désorientation. L'encéphalopathie accompagnée d'une dégénérescence graisseuse du foie figure à l'avant-plan.

Paracétamol.
Toxicité hépatique aiguë due au paracétamol à la suite d'un surdosage massif unique de 200 à 250 mg/kg (voir rubrique "Surdosage").
Les personnes qui présentent une déficience en phospho-6-gluconate-déshydrogénase peuvent être victimes d'hémolyse. Certaines observations américaines ont montré des anomalies biochimiques dans le foie à des doses thérapeutiques élevées (650 mg en une fois et 4 grammes par jour chez l'adulte), mais elles indiquent un rôle important de l'alcool en tant que facteur concomitant. De même, tout trouble hépatique viral ou toxique après utilisation de gaz halogènes, de barbituriques, etc., peut augmenter le risque de lésion hépatique. Dans des cas rares, on a constaté une leucopénie, une thrombocytopénie et une pancytopénie.
Phosphate de codéine.
Des troubles gastro-intestinaux tels que dyspepsie, nausée et constipation peuvent survenir. L'action antitussive peut s'avérer indésirable dans certaines maladies bronchiques obstructives ou productives. Les autres effets secondaires morphinomimétiques n'acquièrent d'importance qu'en cas de surdosage.
Caféine.
L'action stimulante de la caféine peut dans de rares cas entraîner des palpitations. Chez certains sujets sensibles et à des doses élevées, elle peut susciter une extrasystole.
L'utilisation chronique de doses essentiellement *élevées* de ce groupe de médicaments peut être néfaste pour la fonction rénale. Il n'est pas prouvé que la prise simultanée de plusieurs substances dans une seule et même forme d'administration constitue un élément causal dans l'apparition ou le maintien de maladies rénales.
L'abus prolongé de tels médicaments est l'élément récurrent dans les recherches sur l'apparition de néphropathies analgésiques.
Dans le cas d'abus de suppositoires Perdolan Compositum, des cas de proctite, de sténose rectale et de perforation rectale ont été signalés.
Des réactions d'hypersensibilité peuvent toujours survenir. Il est possible qu'apparaisse une sensibilité croisée avec d'autres analgésiques, y compris avec les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Surdosage:
Les symptômes qui apparaissent lors d'un surdosage par Perdolan Compositum dépendront de la sensibilité à l'un ou l'autre des composants. Le tableau

clinique peut être dominé par le salicylisme, les effets de la codéine et de la caféine ou par une intoxication au paracétamol, ou par un ensemble de symptômes combinés.
Par composant, un surdosage peut entraîner les symptômes suivants:
Acide acétylsalicylique.
Dose toxique: Plus de 6 grammes par jour (prise chronique).
Dose létale: 25 à 30 grammes (prise unique).
Salicylisme: Céphalée, étourdissements, bourdonnements d'oreilles, diminution de la capacité visuelle, transpiration, hyperventilation (alcalose respiratoire), nausée et vomissements.
Intoxication plus grave: Encéphalopathie avec anomalies de l'EEG, troubles acide-base (acidose métabolique), langage incohérent, hallucinations, diplopie, phénomènes hémorragiques.
Traitement: Symptomatique (en milieu hospitalier). Les perturbations de l'équilibre acide-base ou des électrolytes et l'hypoglycémie seront corrigées par administration intraveineuse de solutés appropriés. Une diurèse alcaline doit être appliquée pour favoriser l'élimination rénale des salicylates (maintenir le pH urinaire entre 7 et 8 au moyen d'une perfusion intraveineuse de bicarbonate de sodium isotonique, l'administration de potassium peut également s'avérer nécessaire pour compenser les pertes).
Les autres complications possibles après abus prolongé ont été évoquées sous la rubrique "Effets indésirables".
Paracétamol.
Dose toxique et létale: chez l'adulte 10 grammes (en une seule prise); chez l'enfant 150 mg/kg (en une seule prise). On peut observer un abaissement du seuil de toxicité, parfois jusqu'à 4 grammes, par exemple en cas d'insuffisance hépatique préexistante, de consommation chronique d'alcool ou après un jeûne prolongé.
Un surdosage massif unique de 150 à 200 mg/kg (chez l'adulte 8 à 15 grammes) peut provoquer une forme grave de nécrose hépatique. Les 2 premiers jours, seuls nausées, vomissements, anorexie et douleurs abdominales peuvent se manifester. Les transaminases et la LDH peuvent augmenter, tandis que les phosphatases alcalines restent normales. Ce n'est que les jours suivants qu'un ictère, des troubles de la coagulation, une encéphalopathie, le coma et éventuellement la mort peuvent survenir. Le syndrome est dû à une saturation du mécanisme physiologique de neutralisation des métabolites réactifs par le glutathion, ce qui entraîne la liaison de métabolites toxiques à des

macromolécules à l'intérieur de la cellule hépatique.
Traitement: L'hospitalisation est nécessaire, même en cas de simple suspicion d'intoxication. Des taux plasmatiques de plus de 300 microgrammes/ml 4 heures après la prise, ou une demi-vie de plus de 4 heures le premier jour, annoncent une forme grave de lésion hépatique. Une administration I.V. d'acétylcystéine se fera sous la forme d'une dose de charge de 150 mg/kg à administrer dans 250 ml de glucose à 5 % sur une durée de 30 minutes, suivie d'une perfusion I.V. de 50 mg/kg dans 500 ml glucose à 5 % sur les 4 heures qui suivent, et ensuite 100 mg/kg dans 1 litre sur les 16 heures suivantes. Le volume des liquides intraveineux doit être adapté chez les enfants. Le traitement doit être appliqué dans les 10 heures qui suivent l'intoxication, en association avec les mesures thérapeutiques suivantes: contrôle de la concentration plasmatique de paracétamol, lavage d'estomac, traitement de l'acidose, maintien de l'équilibre hydroélectrolytique, administration de vitamine K ou de plasma frais, correction de l'hyperglycémie.
Phosphate de codéine.
Dose toxique: Plus de 300 mg (en une seule prise orale).
Dose létale: Dépend du traitement de la dépression respiratoire (un décès est rarement observé suite à un surdosage de codéine).
Symptômes: Sécheresse buccale, troubles de la miction, vertige, bradycardie, palpitations, sédation, myosis, dépression respiratoire, hypotension, coma.
Traitement: Un antagoniste de la morphine ayant des propriétés agonistes minimales (p.ex. 0,4 mg de naloxone I.V., à répéter toutes les 2 à 3 minutes si nécessaire).
Caféine.
Dose toxique: Plus de 1 gramme.
Dose létale: Environ 10 grammes.
Symptômes: Vomissements, convulsions, insomnie, agitation, tremblements, tachycardie.
Traitement: Symptomatique.

Propriétés pharmacologiques:
PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES.
Catégorie pharmacothérapeutique: Analgésiques.
Code ATC: N02BA51.
L*'acide acétylsalicylique* est un salicylate et possède principalement des propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. L'activité

analgésique reposerait sur une inhibition de la synthèse de certaines prostaglandines, tant au niveau de l'hypothalamus qu'en périphérie. L'activité antipyrétique repose sur l'inhibition centrale de la synthèse de prostaglandines pyrogènes et éventuellement d'autres pyrogènes endogènes. Suite à l'effet sur l'hypothalamus, il se produit une perte de chaleur due à l'augmentation de la sécrétion de sueur ainsi qu'un effet vasodilatateur à la surface du corps.
L'activité anti-inflammatoire résulte de l'inhibition de prostaglandines.
Une diminution de l'agrégation plaquettaire (prolongement du temps de saignement) résulterait également de l'inhibition de prostaglandines. L'activité anti-agrégation se manifeste déjà à des doses faibles (0,1 g/jour) et se maintient jusqu'à 4 à 6 jours après l'arrêt du traitement. A des doses de moins de 1 à 2 g/jour (adultes), l'excrétion d'acide urique diminue, tandis que des doses de plus de 5 g/jour augmentent l'excrétion urinaire d'urates (activité uricosurique). Cette activité uricosurique (5 grammes d'acide acétylsalicylique par jour) ne peut normalement pas être atteinte avec Perdolan Compositum.
Le *paracétamol* est un dérivé de l'aminophénol. Il possède des propriétés antipyrétiques et analgésiques. Ces activités (via l'inhibition de la synthèse des prostaglandines) seraient essentiellement centrales. Bien que le paracétamol soit le métabolite principal de la phénacétine, il *ne* possède *pas* l'action euphorisante, méthémoglobinisante et sulfhémoglobinisante de cette substance. Contrairement à la phénacétine, le paracétamol n'a jamais été mis en cause dans des néoplasmes uro-épithéliaux. Le paracétamol ne provoque aucune irritation ou érosion de la muqueuse gastrique.
Le *phosphate de codéine* est un analgésique central qui agit par interaction avec les récepteurs aux opiacés. Seul un usage prolongé de fortes doses (± 200 mg/jour) peut entraîner une dépendance chez un très petit nombre d'utilisateurs. Il est, de plus, beaucoup moins euphorisant que la morphine, dont il est un substitut incomplet.
La *caféine* est une xanthine. Outre une action stimulante sur le système nerveux central, la caféine exerce une action analgésique additionnelle (conjointement avec l'acide acétylsalicylique et le paracétamol). La substance a une influence favorable sur la douleur dans certaines formes de migraine.
Propriétés de l'association.
Le phosphate de codéine ne possède pas d'effet renforçateur mais un effet additionnel sur l'action analgésique de l'association paracétamol-acide acétylsalicylique. La caféine renforce l'action analgésique de l'association paracétamol-acide acétylsalicylique.

L'effet fébrifuge constitue la somme des effets exercés par le paracétamol et l'acide acétylsalicylique. L'action antipyrétique et analgésique finale est donc obtenue par une association de doses relativement faibles des composants. Les suppositoires pour enfants ne contiennent pas de caféine. Les comprimés et les suppositoires pour adultes ne contiennent pas de codéine.

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES.

Acide acétylsalicylique.

Par voie orale et parentérale, on constate une bonne disponibilité.

L'administration rectale présente une très grande variabilité (d'une résorption bonne à une résorption diminuée de 40 %).

L'effet maximal obtenu après administration orale est observé après 2 heures.

La demi-vie est de 3 heures ($t_{½}$ β).

Le fait que l'acide acétylsalicylique soit pris pendant ou en dehors des repas n'influence pas l'absorption.

Paracétamol.

Par voie orale, le paracétamol est presque entièrement résorbé dans les 30 à 60 minutes. La résorption après administration rectale est irrégulière et oscille entre 40 et 80 %. Le temps de demi-vie est de 2 heures en moyenne.

Phosphate de codéine.

La codéine est bien résorbée par voie orale. Les concentrations plasmatiques atteignent un pic après 1 heure. Le temps de demi-vie est de 2 h ½ à 3 heures.

L'administration rectale entraîne également une bonne résorption.

Caféine.

La caféine est relativement bien résorbée par voie orale. La concentration plasmatique de pointe est atteinte après 50 à 75 minutes. L'absorption est plus lente et irrégulière après administration rectale. La demi-vie est de 3 h ½ environ.

DONNEES ISSUES DES ETUDES PRECLINIQUES D'INNOCUITE.

Pas de données.

Données pharmaceutiques:

Liste des excipients:

Comprimés adultes.

Talc — Amidon de maïs — Cellulose microcristalline — Copolyvidone — Pro tabl. una.

Suppositoires.

Enfants: Dioxyde de silicium — Glycérides semisynthétiques pro supp. una.
Adultes: Glycérides semisynthétiques pro supp. una.

Cas d'incompatibilité:
Il n'y a pas d'incompatibilités connues.

Durée de validité:
Comprimés adultes: 3 ans.
Suppositoires.
Enfants: 5 ans.
Adultes: 2 ans.

Mesures spéciales de précaution liées à la conservation:
Les comprimés et suppositoires Perdolan Compositum pour enfants doivent être conservés à une température ne dépassant pas 25° C. Les suppositoires Perdolan Compositum pour adultes doivent être conservés à une température ne dépassant pas 30° C
Gardez le médicament hors de portée des enfants.

Nature et contenance de l'emballage:
Comprimés adultes.
Emballage alvéolé de 30 comprimés.
Suppositoires enfants et adultes pour usage rectal.
Emballage de 12 suppositoires enfants.
Emballage de 12 suppositoires adultes.

Mode d'emploi relatif au traitement des instructions:
Non applicable.

Titulaire de l'enregistrement:
Janssen-Cilag s.a., Roderveldlaan 1, 2600 Berchem.
Numéros de l'enregistrement:
Comprimés adultes: 2 IS 182 F 3.
Suppositoires.
Enfants: 2 IS 180 F 6.
Adultes: 2 IS 183 F 6.

Mode de délivrance:
Toutes les formes de Perdolan Compositum sont exemptes de prescription médicale.
Date de la première autorisation:
Comprimés adultes: 01.07.1961.
Suppositoires.
Enfants: 01.11.1961.
Adultes: 01.07.1961.

Date de la dernière révision du RCP:
03.2005.
Date de la dernière approbation du RCP: 03.2006.

Prix:

Nom	Forme	CNK	Prix	Rb	Type
PERDOLAN COMPOSITUM	250 COMP .	0397-000	Hôpital	D	Original
PERDOLAN COMPOSITUM	30 COMP AD	2113-082	€ 6.17	D	Original
PERDOLAN COMPOSITUM	12 SUPP .	1638-311	€ 5.24	D	Original
PERDOLAN COMPOSITUM	12 SUPP 285MG	1556-653	€ 3.73	D	Original